Céphalées et grossesse

Hélène Massiou
Hôpital Lariboisière, Paris

Diagnostic d’une céphalée durant la grossesse

- **Une démarche diagnostique rigoureuse similaire à celle suivie hors grossesse**
  - **Critères IHS**
  - **Céphalée primaire ou secondaire**
    - **Etiologies spécifiques à la grossesse**
    - **Etiologies plus fréquentes durant la grossesse et le post-partum**
- **La grossesse ne contre-indique pas l’imagerie cérébrale si elle est jugée nécessaire**
  - IRM ARM sans contraste
  - Scanner sans injection

Céphalées secondaires durant la grossesse et le post-partum
1. Pathologies vasculaires

- **AIC artériels : étiologie la + fréquente des AVC durant la grossesse et le post-partum**

- **Le risque d’AIC artériels, d’hémorragie cérébrale et de TVC n’est pas notablement augmenté pendant la grossesse, mais l’est durant le post-partum**

Etiologies des AIC artériels durant la grossesse et le post-partum (1)

- Préeclampsie/ eclampsie :
  - Préeclampsie: TA> 14/9, proteinurie > 300 mg/ 24 h
  - Eclampsie: crise comitiale
  - Céphalées, tr visuels, , crises, tr conscience, oedèmes, atteinte pulmonaire, rénale, hépatique, CIVD
  - AIC, accidents hémorragiques, oedèmes focaux

Etiologies des AIC artériels durant la grossesse et le post-partum (2)

- **Angiopathie aigue réversible du post-partum**
  - **Céphalées (en coup de tonnerre), déficits focaux, crises comitiales**
  - **ARM /artériographie: rétrécissements artériels segmentaires**
  - **Bromocriptine: favorisant**
- **Etiologies exceptionnelles spécifiques de la grossesse**
  - **Choriocarcinome**
  - **Embolie amniotique**

Accidents hémorragiques et TVC pendant la grossesse et le post-partum

- Hémorragies cérébrales
  - Risque beaucoup plus élevé durant le post-partum/ grossesse
  - Principales étiologies: éclampsie et rupture de malformation vasculaire
- Hémorragies méningées
  - Rares durant le travail et le post-partum
  - Dans la majorité des cas : rupture d’anévrysme
- Thromboses veineuse cérébrales
  - Plus fréquentes durant le post-partum que la grossesse
  - Rechercher une cause associée (anomalie de l’hémostase…)

Autres céphalées secondaires durant la grossesse et le post-partum

- Hypotension du LCR
  - Brèche durale accidentelle lors de la péridurale:
    - 1.5 % des péridurales pour accouchement
    - Céphalées par hypotension du LCR dans 50% des cas (Choi, 2003)
  - Spontanée durant la grossesse (Asakura, 2001)
- Tumeurs
  - Grossesse: pas facteur de risque d’apparition d’une tumeur cérébrale, sauf métastases d’un exceptionnel choriocarcinome
  - Possibilité d’augmentation de volume des adénomes hypophysaires, des méningiomes et des neurofibromes

Migraine et Hormones

La prépondérance féminine de la migraine apparaît à la puberté

- Prévalence et sexe-ratio de la migraine chez l'enfant
  - 5-10 %
  - Sex--ratio: 1/1
- Prévalence et sexe ratio de la migraine chez l'adulte
  - 12 %
  - Sex- ratio: 3/1
  - Femmes: 19 %, hommes: 6 %

Qu’est ce qui explique la prépondérance féminine après la puberté ?

- Facteurs génétiques?
  - Les facteurs génétiques responsables de la migraine ne diffèrent pas entre hommes et femmes (Low et al. Cephalalgia 2007)

- Les hormones sexuelles sont le meilleur candidat

Influence des hormones sexuelles sur la maladie migraineuse

- Événements hormonaux de la vie féminine
  - Migraine cataméniale
  - Grossesse
  - Contraception
  - Ménopause et traitement hormonal de la ménopause
- Influence hormonale différente selon le type de migraine
  - Migraine menstruelle: migraine sans aura
  - Durant la grossesse:
    - amélioration des migraines sans aura
    - possible aggravation ou apparition de migraines avec aura

Hormones ovariennes et cerveau

- Diffusion passive des hormones ovariennes à travers la barrière hémato encéphalique, synthèse intracérébrale de neurostéroïdes et métabolisation des stéroïdes ovariens
- Mécanismes d'action des oestrogènes et de la progestérone au niveau du SNC
  - Génomique
    - Liaison aux récepteurs intracellulaires ERa et ERb (oestrogènes)
    - Transcription de gènes spécifiques et synthèse protéique
    - Durée de la séquence: plusieurs heures à plusieurs jours
  - Non Génomique
    - Liaison à un récepteur membranaire
    - Modulation du couplage de récepteurs à leurs effecteurs
    - Modification de la conduction de canaux ioniques
    - Modification de l'excitabilité neuronale
    - Effets dans les secondes à minutes

Influence des hormones ovariennes sur les mécanismes physiopathologiques de la migraine

(Martin et Behbehani, Headache 2006)

- **Oestrogènes**
  - **Facilitation des systèmes glutamatergique et sérotoninergique**
  - **Inhibition du système sympathique central**
  - **Modulation des systèmes opioidergique, GABAergique et noradrénergique**
- **Progestérone et / ou métabolites**
  - **Activation GABAergique**
  - **Modulation des effets des oestrogènes sur le SNC**

Site d'action des hormones ovariennes

- **Endothélium vasculaire**
  - **Oestrogènes : vasodilatation**
  - **Progestérone: vasoconstriction (réduit libération NO)**
- **Modulation de la neurotransmission / E et P**
  - **Neurones trigéminaux**
  - **Noyau trigéminal caudalis**
  - **Noyaux du tronc cérébral**
  - **SNA**
  - **Cortex**

Hormones ovariennes et migraine

- Effets dépendent de nombreuses variables
  - Présence de récepteurs / site d’action
  - Association ou non des oestrogènes et de la progestérone
  - Niveau et variation des taux hormonaux
  - Exposition aiguë ou chronique
  - Certains polymorphismes des récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone apparaissent liés au risque de migraine

Souris transgénique modèle de la MHF de type 1

- Migraine hémiplégique familiale (MHF) de type 1
  - Autosomale dominante
  - Aura comporte une hémiparésie
  - Mutations au niveau chromosome 19 sur le gène CACNA1A : sous unité a des canaux calciques voltages dépendants
- Souris transgéniques avec mutations MHF1 (R192Q, S218L)
  - Stimulation corticale électrique ou chimique (KCL)
  - Fréquence de DCE accrue
  - Seuil abaissé à l'initiation d'une DCE
  - Augmentation de la vitesse de propagation de la DCE
  - Effets plus sévères pour S218L

Modulation hormonale de la DCE chez la souris MHF 1

(Eikermann-Haerter et al. JCI 2009)

- **Évaluation de la susceptibilité à la DCE**
  - **Nombre de DCE et vitesse de propagation de la DCE après application de KCL**
- **Susceptibilité à la DCE chez le mutant FHM1**
  - **+ élevée chez la femelle/ male**
  - **Suppression de la différence après ovariectomie**
    - **Suggère un effet des hormones sur l'excitabilité du cerveau adulte, et non une différence structurelle cérébrale périnatale ou liée au sexe chromosomique**
  - **Discrète élévation après implant de 17 b estradiol**
  - **Diminuée chez la souris âgée (production hormonale réduite)**

Hormones ET génétique?
ou hormones seules?

- Modulation hormonale de la DCE chez la souris de type sauvage (Eikermann-Haerter et al. JCI 2009)
  - Aucune influence des hormones (sexe, ovariectomie, age)

- Suggère que les hormones sexuelles peuvent moduler la susceptibilité à la DCE seulement chez des souris qui ont une prédisposition génétique

Androgènes et DCE chez la souris transgénique MHF1

(Eikermann-Haerter et al. Annal Neurol 2009)

- Orchidectomie accroît la susceptibilité à la DCE chez la souris MHF1
- Implants de testostérone pendant 21 jours placés au moment de l'orchidectomie prévient l'accroissement de la susceptibilité à la DCE induite par l'orchidectomie
- L'effet de l'implant de testostérone est supprimé par le flutamide (antiandrogène) en implant
- Absence de modulation de la DCE par les androgènes chez les souris sauvages

Migraine chez les transsexuels sous traitement hormonal

(Pringsheim et Gooren, Neurology, 2004)

- 50 transsexuels H/F
  - Traités par antiandrogènes et oestrogènes
- 13 (26%) : Migraine ou migraine probable / critères IHS
- Comparaison avec les chiffres de prévalence de l'étude GEM (1999), ajustés sur âge et sexe
  - 25 % pour les femmes « génétiques »
  - 7 % chez les hommes
- Auras visuelles
  - Transsexuels migraineux: 54% (7/13)
  - GEM: 31%
- Lien entre taux élevés d'estrogènes, antiandrogènes, migraine et aura

Migraine cataméniale

- Définition
  - Crise de migraine sans aura entre J-2 et J+3 des règles lors d'au moins 2/3 cycles menstruels
  - Cycle physiologique ou en phase d'arrêt d'une contraception orale ou d'un THS
  - Absence de lien entre migraine avec aura et règles
- Pure ou associée à d'autres crises
  - Variable au cours de la vie

Prévalence et caractéristiques cliniques de la migraine cataméniale

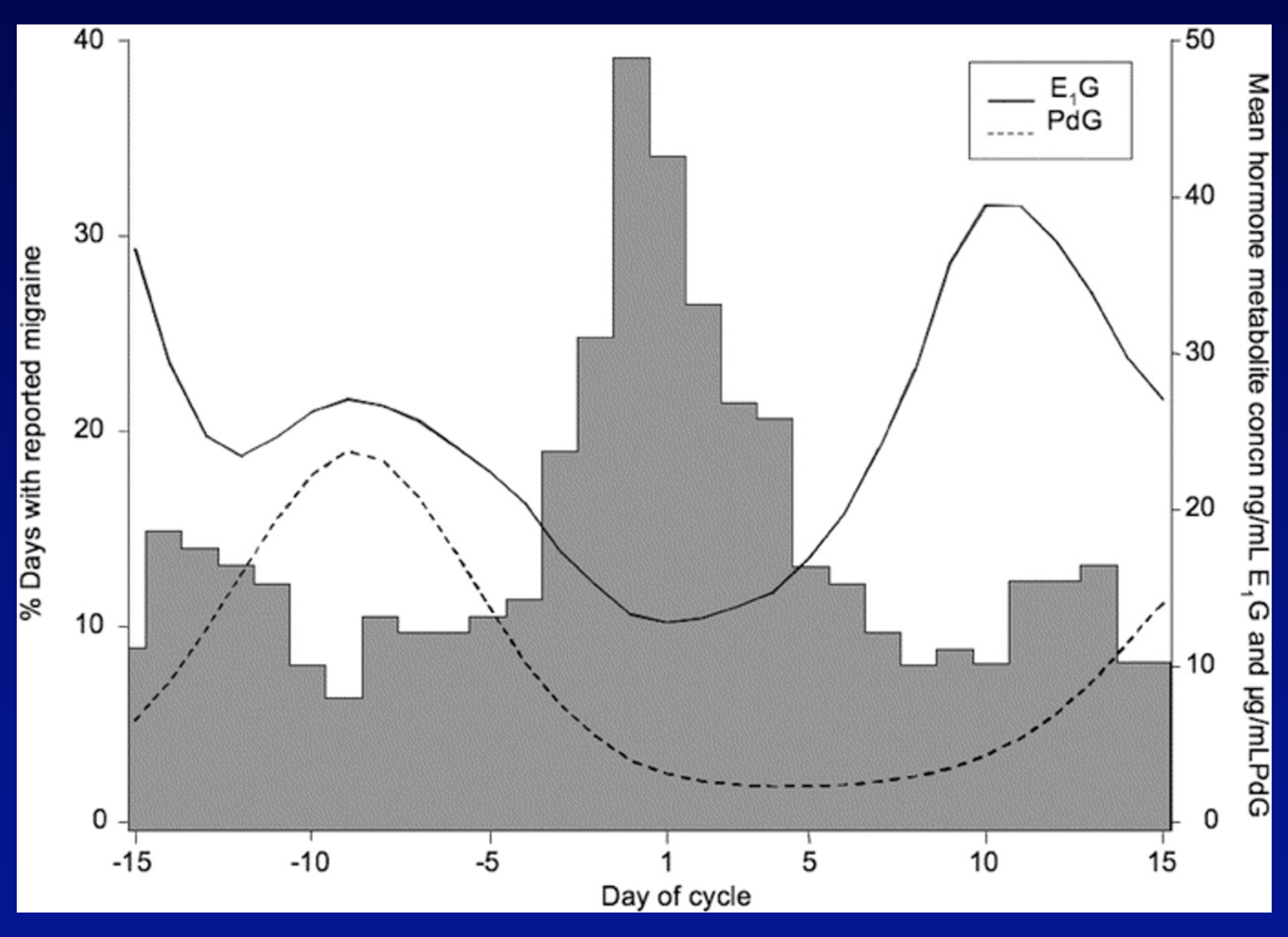
- Prévalence
  - Migraine menstruelle associée à d'autres crises
    - 50 % (35 %-54%) des migraineuses
    - Variabilité lié au mode de recueil
  - Migraine menstruelle pure : 7%

- Crises cataméniales plus sévères, plus longues, plus de récurrences, plus handicapantes, plus résistantes aux traitements
  - Rapporté dans 5 études / 6

Physiopathologie de la crise de migraine menstruelle

- Chûte brutale des oestrogènes après plusieurs jours d'exposition à des taux élevés
  - Somerville (1975)
    - Injections d'oestrogènes-retard repoussent la crise
  - Lichten (1996)
    - 28 femmes ménopausées traitées / oestrogènes
    - La chute des oestrogènes sériques peut déclencher une crise migraineuse chez celles qui souffraient avant la ménopause de crises menstruelles
  - Mac Gregor (2003)
    - Association significative entre la survenue des migraines et la chute des taux urinaires d'oestrogènes en fin de phase lutéale et début de phase folliculaire

Incidence of migraine, urinary estrone-3-glucuronide (E1G) and pregnanediol-3-glucuronide (PdG) levels on each day of the menstrual cycle in 120 cycles from 38 women.



MacGregor, E. A. et al. Neurology 2006;67:2154-2158

Traitements de la migraine cataméniale

- Traitements de crise habituels
- Traitements préventifs périmenstruels non hormonaux
  - Début 2 jours avant le début des règles, pendant 7 jours
  - AINS, triptans (naratriptan, zolmitriptan, frovatriptan)
    - Études contrôlées
    - Pas d'AMM
- Traitements hormonaux

Migraine cataméniale
Traitements hormonaux préventifs

- Estradiol percutané : 1.5 mg d'estradiol / j
  - 3 études contrôlées vs placebo positives
    (De Lignières,1986; Dennerstein, 1988; MacGregor 2006)
    - 2 jours avant la date présumée de la crise, pendant 7 jours
  - Efficacité + marquée pour migraines menstruelles pures, avec cycles réguliers
  - Utilisation aisée chez les femmes sous oestro-progestatifs, durant la semaine d'arrêt de la pilule
- Patchs transdermiques d'oestradiol
  - TTS 50
    - 2 études contrôlées vs placebo négatives (Pfaffenrath, 1993; Smits, 1993)
  - TTS 100 > TTS 25 dans 1 étude ouverte (Pradalier, 1994)
- OP sans interruption pendant plusieurs mois (Edelman et al Hum Reprod 2006, Sulak et al Headache 2007)

Migraine et contraception orale (CO)

- Risque ischémique cérébral
  - CO
  - Migraine
  - Association
- Influence de la contraception orale sur la maladie migraineuse

Migraine, CO et risque ischémique cérébral

La contraception hormonale

- **Pilules oestro- progestatives**
  - **Oestrogène ☛ ethinyl-estradiol (50 à 15 mg)**
  - **Progestatif ☛ différentes générations**
    - **1ère : acétate de noréthistérone**
    - **2ème : lévonorgestrel**
    - **3ème : désogestrel, gestodène, norgestimate**
    - **«4ème» : drospirénone , acétate de chlormadinone**
    - **acétate de cyprotérone**

- **Pilules progestatives**
  - **Micro- progestatifs (petites doses quotidiennes)**
  - **Macro- progestatifs (doses plus élevées 21 jours / 28)**

OP, PP et risque ischémique cérébral

- OP: risque ischémique cérébral dépend du contenu en EE
  - Plus élevé pour les OP contenant ≥ 50 µg EE que pour OP contenant < 50 µg EE
  - OR : 2.12 pour OP < 50 µg EE (Baillargeon 2005)
  - Pas de différence entre OP de 2ème et 3ème génération

(3 méta-analyses: Gillum LA et al JAMA 2000

Chan WS et al Arch Intern Med 2004

Baillargeon JP et al JCEM 2005)

  - Pas de différence entre patchs et voie orale (Jick 2007, Dore 2010)
- PP seul (métanalyse, Chaktoura et al, Stroke 2009)
  - Pas d'augmentation du risque: 0.96 (0.7-1.31)
  - Données limitées

Migraine et risque ischémique cérébral

- **Schürks et al. BMJ 2009: métaanalyse, 9 études**
  - **Tout type de migraine: 1.73 (1.31-2.29)**
  - **Migraine avec aura: 2.16 (1.53-3.03)**
  - **Migraine sans aura: 1.23 (0.9-1.69)**

Risques/sous-populations

- **Risque + élevé** (Schürks et al. BMJ 2009)
  - Femmes: 2.08 (1.13-3.84) > hommes: 1.37 (0.89-2.11)
  - Age < 45 ans: 2.65 (1.41-4.97)
  - Tabac: 9.03 (4.2-19.34)
  - CO en cours: 7.02 (1.51- 2.68)
  - MA+ tabac + CO: 10 (1.34-73.7) (Chang et al BMJ 1999)

- **Risque absolu d'AIC chez les femmes < 45 ans**
  - 5- 10 / 100.000 / an

Influence des CO sur la maladie migraineuse

Revue systématique des études publiées de 1966 à juin 2004
Loder et al. (Am J of Obstretics and Gynecol. 2005)

- **Métaanalyse impossible** (contenu variable des pilules en EE et progestatifs, problèmes méthodologiques des études
- **Céphalées souvent durant la semaine d'arrêt de la pilule**
- **Pilule à** 20- 25 μg **d'EE**
    - **chûte d'oestrogènes moins intense, mais persistance d'une sécrétion oestrogénique endogène**
    - **Céphalées durant les derniers jours de pilule**
- **Progestatif**
    - **Type et dose ne sembleraient pas jouer un rôle**
    - **Effet des progestatifs anti-androgéniques?**

Oral contraceptives and increased headache prevalence: The Head- HUNT study

(Aegidius et al. Neurology 2006)

- Etude transversale en population générale
- 13944 femmes non ménopausées interrogées sur céphalées et CO
- Association migraine et prise d'OP
  - 1.4 (IC 95%: 1.2-1.7)
  - Pas de lien entre dose estrogène et céphalées
- Pas de risque accru de céphalées sous PP
- **Si les migraines débutent avec la CO, à l'arrêt de celle ci:**
  - **Soit amélioration rapide ou retardée de 6 – 12 mois**
  - **Soit la migraine poursuit son cours**

(risque accru de migraines chez les anciennes utilisatrices de CO)

Migraine et CO, mode d'emploi

- La migraine sans aura n'est pas une contre-indication à la contraception orale
- Chez les migraineuses avec aura
  - Pas d'OP
  - Contraception progestative pure ou non hormonale
  - Arret tabac
- Arrêt des OP en cas d'apparition d'auras migraineuses

Ménopause et migraine

- Notion classique:
  - La migraine tend à s'aggraver durant la péri-ménopause, et s'améliore après la ménopause
- Nécessité de prise en compte des facteurs confondants
  - Âge
    - Baisse de prévalence annuelle de la migraine avec l'âge dans les 2 sexes
    - Baisse de la prévalence du sexe-ratio F/H avec l'âge, mais persistance de la prévalence féminine
      - Pic à 3.3 entre 42 et 44 ans, 2.5 à 70 ans

        (Lipton et Stewart, Neurology 1993)
  - THM

Des résultats contradictoires

- **Néri et al. (Maturitas 1993)**
  - **556 femmes ménopausées**
  - **Femmes avec ménopause physiologique: 2/3 améliorées**
  - **Femmes ovariectomisées: 2/3 aggravées**
  - **Biais: Pas d'ajustement / âge et THS**

- **Mattson *et al. (*Headache 2003)**
  - **728 femmes de 40 à 74 ans**
    - **Migraine active: au moins une crise de migraine durant l'année passée**
    - **Ménopause naturelle: absence de règles depuis au moins 1 an**
  - **Aucune association statistique, après ajustement sur l'âge et le THM, entre MSA , MA et ménopause**

    (NB: avant ajustement sur l'âge, risque diminué de MSA après la ménopause)
  - **Le risque d'avoir une MSA après la ménopause est significativement associé à la prise d'un THS**

Migraine et THM (traitement hormonal de la ménopause)

- **Influence du THM sur la maladie migraineuse**
- **Risque ischémique cérébral du THMS chez les migraineuses**

Influence du THM sur le cours de la migraine

- 2 grandes études transversales
  - association significative entre utilisatrices du THS et migraine
- Misakian et al.(J Womens Health 2002)
  - OR: 1.42 (1.24-1.62)
  - ORs similaires pour estrogènes seuls et estrogènes et progestatifs
- Aegidius et al.(Eur J Neurol) 2007
  - OR: 1.6 (1.4-1.9)

Influence du THM sur le cours de la migraine (suite)

- **Etudes longitudinales (Nappi et al, Maturitas 2001, Facchinetti et al. Headache 2002)**
  - **L'estradiol transdermique induit moins de migraines que les oestrogènes oraux conjugués**
  - **Un THM en continu induit moins de migraines que les traitements discontinus**

THM, migraine, et risque d'infarctus cérébral

- THM
  - Oestrogènes par voie orale sont un facteur de risque ischémique cérébral
  - Oestrogènes par voie transdermique ne sont pas, aux doses standard, un facteur de risque ischémique cérébral (Renoux 2010)
- La migraine chez les femme de > 45 ans représente un risque ischémique cérébral plus faible que chez les femmes jeunes
- Absence de données sur le risque de l'association migraine +THM

Migraine et THM

- **La migraine n’est pas une contre-indication au THM**
- **MAIS, si apparition ou aggravation d’une migraine avec aura sous THM**
  - **Dans certains cas, difficultés diagnostiques/ AIT: arrêt THM**
  - **Discuter passage à une forme transdermique, réduction des doses d’estradiol ou arrêt THM**

Conclusion

- Les hormones ovariennes jouent un rôle prépondérant dans l'expression de la maladie migraineuse
- La contraception oestroprogestative chez les migraineuses avec aura représente un risque ischémique cérébral justifiant l'usage d'un autre de type de contraception chez ces patientes

Migraine et grossesse

- Amélioration: 55-90 %, disparition : 10-20 %, particulièrement si
  - migraine sans aura
  - migraine menstruelle avant la grossesse
  - 2 derniers trimestres
- Disparition : 10-20 %
- Pas de changement : 5-30 %
- Aggravation: 3-7 %, ou apparition: 5-10 %
  - surtout MA
- Des taux stables d'estrogènes pourraient rendre compte de l'amélioration des MSA et les taux élevés favoriser les MA
- Rôle possible des modifications du métabolisme de la sérotonine et des opioides endogènes durant la grossesse

Migraine et post-partum

- Céphalées pendant 1e semaine PP : 30-40 % des femmes
- Migraine
  - Plus fréquente si migraine préalable, en particulier menstruelle
  - Parfois inaugurale d’une maladie migraineuse
  - Rôle de la chute des estrogènes
- Autres céphalées
  - Céphalée de tension favorisée par dépression du post-partum
  - Hypotension LCR (brèche durale accidentelle lors péridurale)
  - AVC artériel ou veineux
  - Angiopathie aigue réversible, favorisée par bromocriptine
  - Eclampsie

Impact de la migraine sur la grossesse

- La migraine n’est pas un facteur de risque d’anomalies chez l’enfant
- Facchinetti et al. 2009
  - la migraine augmente le risque d’hypertension gravidique [OR 2.85 (1.4-5.8)] Le risque apparaît
- Bushnell et al. 2009
  - Association entre « migraine active » durant le peripartum et pathologies vasculaires durant la grossesse (AVC, infarctus myocarde, thromboses veineuses, preéclampsie)
  - Absence de lien causal démontré entre migraine et évènements vasculaires

Traitement de la migraine durant la grossesse

- **La majorité des migraineuses s'améliorent durant la grossesse, et sont souvent très motivées pour éviter ou limiter les prises médicamenteuses**

- **Utilisation de traitements antimigraineux non rare durant la grossesse (Nevzalova-Henriksen et al. 2009)**
  - **60435 femmes enceintes**
  - **5.8 %: migraines dans les 5 premiers mois**
    - **72.6 % utilisent des médicaments**
      - **Antalgiques non morphoniques: 54 %**
      - **Triptans: 25%**
      - **Tts de fond: 0.9%**

Médicaments et grossesse

- Très peu de médicaments ont fait l'objet d'essais contrôlés / sécurité pendant la grossesse
- L' absence de tératogénicité chez l'animal ne peut pas toujours être extrapolée à l'homme
- Des rapports isolés de malformations chez les enfant de femmes ayant pris un médicament ne peuvent être considérés comme la preuve de la responsabilité de cette substance, compte tenu de la probabilité élevée de malformation spontanée
- Les recommandations sur l'usage des médicaments durant la grossesse sont parfois contradictoires selon les différentes sources
  - FDA
  - TERIS
  - CRAT (www.lecrat.org)

Traitements de crise

- Paracétamol: 1ère intention
- Antiémétiques: autorisés
- Opioides: possibles
- Aspirine
  - ponctuellement durant les 5 premiers mois, dose< 500mg /j
- AINS
  - CI après 24 semaines d’aménorrhée
    - Risque de fermeture du canal artériel et d’atteintes rénales
  - A éviter de préférence durant les 5 premiers mois
- Triptans
  - Risque non démontré mais pas assez évalué
  - Données suffisantes pour rassurer une patiente qui en a pris durant le 1er trimestre
- Ergots: CI (hypoxie fœtale, retard de développement,)

Traitements de fond

- Rarement nécessaires
- Non médicamenteux en 1ère intention
  - repos, relaxation
- Attendre si possible le 2ème trimestre pour les médicaments
- Beta-bloquants
  - Propranolol, metoprolol
  - Arrêter quelques jours avant l’accouchement
- Amitriptyline
  - Arrêt 15 jours avant la fin de grossesse
- Dérivés ergotés et valproate Na: CI
- Autres: à éviter

Allaitement

- Recommandations de l'AAP et du CRAT
- Crise
  - Paracétamol, AINS, sumatriptan: possibles
  - Ergotés CI
- Fond
  - Propranolol plutôt que metoprolol
  - Autres à éviter

Chez toute migraineuse en âge de procréer, qui consulte en dehors de la grossesse

- S’enquérir du souhait de grossesse
  - Ne pas débuter de traitement de fond si grossesse envisagée dans un avenir proche
- Informer de toute façon de la nécessité en cas de grossesse
  - D’arrêter le traitement de fond
  - De consulter pour savoir quels traitements de crise sont autorisés
- Si une femme migraineuse a continué ses traitements en début de grossesse et s’inquiète
  - Rassurer (sauf si doses importantes d’ergotés)
  - Indiquer les traitements qui peuvent être pris